Die Resorption von Substanzen über die Nasenschleimhaut in das cervikale Lymphgefäßsystem

Tierexperimentelle Untersuchungen an Kaninchen

Hermann Baumeister

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0017

Aus der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H.H. Naumann

DIE RESORPTION VON SUBSTANZEN ÜBER DIE NASENSCHLEIMHAUT IN DAS CERVIKALE LYMPHGEFÄßSYSTEM

Tierexperimentelle Untersuchungen an Kaninchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Hermann Baumeister
aus Würzburg

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. W.H. Naumann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H.H. Naumann
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	1.4.1972

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

MEINER MUTTER GEWIDMET

Gliederung der Arbeit

1. Einleitung

1.1. Untersuchungsergebnisse zur Resorption einzelner Substanzen über die Nasenschleimhaut in das Lymphgefäßsystem

1.2. Ziel der vorliegenden Arbeit

2. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Darstellung der cervikalen Lymphgefäße (quantitative Methodik)

2.1. Material und Methodik

2.2. Operatives Vorgehen zur Darstellung der Anatomie des Lymphgefäßverlaufes am Hals des Versuchstieres

2.3. Operatives Vorgehen zur Langzeitmessung auf die Nasenschleimhaut aufgebrachter Substanzen

3. Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen zur Darstellung der cervikalen Lymphgefäße

3.1. Topographische Anatomie des Lymphgefäßverlaufes am Hals des Kaninchens

3.2. Ergebnisse der qualitativen Resorptionsversuche mit verschiedenen Testsubstanzen

4. Diskussion der Ergebnisse

5. Zusammenfassung der Ergebnisse

6. Quantitative Untersuchungen zur Resorption verschiedener radioaktiv-markierter Substanzen in das Lymphgefäßsystem

6.1. Material und operative Methodik

6.2. Methode der direkten Lymphgewinnung

7. Isotopentechnische Methodik

7.1. Aufgetragene Substanzen

7.2. Applikation und Nachweis der radioaktiven Substanzen

7.3. Bestimmung des Aktivitätsgehaltes im Blutgefäßsystem

7.4. Bestimmung des Aktivitätsgehaltes im Lymphgefäßsystem

7.5. Bestimmung des Aktivitätsgehaltes im Lymphknoten

8. Ergebnisse der quantitativen Untersuchungen zur Resorption verschiedener, radioaktiv-markierter Substanzen in das Lymphgefäßsystem

8.1. Ergebnisse der Resorptionsversuche mit ^{131}J-Ionen

8.2. Ergebnisse der Resorptionsversuche mit ^{198}Au (50 Å)

8.3. Ergebnisse der Resorptionsversuche mit ^{198}Au (200 – 300 Å)

8.4. Ergebnisse der Resorptionsversuche mit ^{131}J-markiertem Human-Serum-Albumin (RIHSA)

9. Diskussion der Ergebnisse

10. Zusammenfassung

1. Einleitung

Primärfunktionen des Stoffwechsels einer lebenden Zelle bestehen in der Aufnahme (Resorption), Verdauung (Digestion) und Beseitigung (Remotion) von Stoffen, mit denen Stoffneubildung, Wachstum und Teilung sowie Bewegung der Zelle mittelbar verbunden sind.

Die Aufnahme von Substanzen in die Zelle wird von HIRSCH (1955) im weitesten Sinne als Permeation bezeichnet, wodurch zum Ausdruck kommen soll, daß eine Vielzahl von Faktoren diesen sehr komplexen Vorgang beeinflussen. Diese Faktoren sind im einzelnen:

1) molekulare Faktoren, d.h. dem Molekül selbst innewohnende Eigenschaften wie Größe, elektrische Ladung des Moleküls sowie physikalische oder chemische Eigenschaften einzelner Molekülbausteine;

2) extrazelluläre Faktoren, wozu der chemisch-physikalische Zustand der Gewebsflüssigkeit, aber auch äußere nervöse und humorale Einflüsse auf die Permeation zählen;

3) intrazelluläre Faktoren, die zum einen den Zustand der Zellmembran, d.h. ihre Porengröße, ihr elektrisches Potential sowie ihre Oberflächenkräfte und -gestaltung verändern, zum anderen das Cytoplasma selbst beeinflussen, so daß permeierte Teilchen aufgenommen und weiterverarbeitet werden können (HEINLEIN 1961).

Die gesamten komplizierten Abläufe werden wesentlich vereinfacht, wenn man eine Unterteilung in passive und aktive Transportvorgänge vornimmt.

Während unter ersteren ein passiver Gas- und Flüssigkeitsaustausch über die Zellmembran, wie er etwa der Diffusion und Osmose zugrundeliegt, verstanden wird, bezeichnet man jene Vorgänge als aktive Transportmechanismen, die unter Verbrauch chemischer Energie des Zellstoffwechsels ablaufen und gegen einen elektrochemischen Gradienten gerichtet

sind (HERMS 1969). Im Gesamtorganismus ist die strenge Auftrennung der Transportmechanismen in aktive und passive Vorgänge nicht immer möglich, so daß die Summe aller Prozesse, die zur Aufnahme von Substanzen in Zellen oder Gewebsverbände beitragen, unter dem Begriff Resorption zusammengefaßt wird.

So finden sich im Organismus Zellen und Zellsysteme, die diese resorptiven Eigenschaften in hohem Maße besitzen, wie zum Beispiel das RES, die Darmschleimhaut, die Epithelien der Nierentubuli und der serösen Häute.

Darüber hinaus weiß man von der Nasenschleimhaut, daß sie gleichermaßen zur Aufnahme von Substanzen befähigt ist. Diese seit langem klinisch bekannte Eigenschaft wurde erst relativ spät experimentell untersucht.

So waren es YOFFEY et al. (1938), die nachweisen konnten, daß Ei-Albumin (Molekulargewicht ca. 34 000) von der Nasenschleimhaut resorbiert wurde, während Pferdeserum (Molekulargewicht des Albumins ca. 68 000, des Globulins ca. 104 000) die Epithelschicht nicht mehr zu durchdringen vermag.

Untersuchungen über die pharmakologische Wirksamkeit verschiedener in die Nasenhöhle eingebrachter Pharmaka ließen erste Schlüsse auf die Resorptionsgeschwindigkeit zu. HYDE et al. (1952) stellten fest, daß die pharmakologische Wirkung von Hyoscamin, aufgetragen auf Mund- und Nasenschleimhaut, der einer subcutanen Injektion dieser Substanz sehr nahekam. Salivationsmessungen von BORIC (1965) nach Pilocarbingaben auf die Schleimhäute der Nase und der Kieferhöhlen sowie der Trachea zeitigten weitere Ergebnisse über die unterschiedliche Resorptionsfähigkeit und -geschwindigkeit in und über verschiedene Schleimhäute. KROMPECHER et al. (1954) konnten durch einen in die Nase eingebrachten Streptomycin-Tampon im Liquor cerebrospinalis eine höhere Konzentration des Antibiotikums erzielen als nach einer

intramuskulären Injektion. Ferner gelang es ihnen, bei Diabetikern durch nasale Insulin-Applikation den Blutzuckerspiegel signifikant zu senken.

H.H. NAUMANN (1959) stellte durch eine verfeinerte Methodik, nämlich mit Hilfe der Intravitalmikroskopie, im Tierexperiment fest, daß unter günstigen Bedingungen die Übertrittsgeschwindigkeit von kristalloiden Lösungen über die normale Nasenschleimhaut ins Blut der einer intravenösen Injektion entspricht. Neben diesen semiquantitativen Ergebnissen gelang es ihm weiterhin, unter Anwendung histotechnischer und histochemischer Untersuchungsmethoden bis heute gültige Aussagen über die Einflüsse auf die Resorption und den Resorptionsweg körperfremder Substanzen zu machen. Zu diesen gehören unter anderem die elektrolytische Dissoziation und das Molekulargewicht des gelösten Stoffes, die Konzentration und der ph-Wert der Lösung sowie die Art des Lösungsmittels.

Erste quantitative Ergebnisse wurden mit Hilfe der Isotopentechnik erzielt.

TOGANOW (1960) maß erstmals den Aktivitätsabfall der Substanzen ^{131}J-, ^{24}Na-Ionen und ^{131}J-markierten Human-Serum-Albumins (RIHSA) nach submuköser Injektion in verschiedene Schleimhautareale der oberen Luftwege beim Meerschweinchen. Die Ergebnisse waren jedoch wegen der unphysiologischen Applikationsart und der Verwendung eines wenig empfindlichen Zählrohres (Geiger-Müller-Zählrohr) nur begrenzt verwertbar.

Die Messung der Konzentration ^{14}C-markierter Kohlendioxydmoleküle in der Exhalationsluft (BREUNINGER et al. 1968) nach Applikation markierter Glukose in wässriger Lösung auf die Schleimhäute des Mundes, des Mittelohres und der Nase war ein weiterer Versuch, um zu genaueren Ergebnissen über die Resorptionsfähigkeit und Resorptionsrate der verschiedenen Schleimhautbezirke zu gelangen.

Eine ausführliche Diskussion der aufgeführten isotopentechnischen Methoden mit ihren Vor- und Nachteilen in bezug auf die Zuverlässigkeit der mit ihnen erzielten Ergebnisse bringen die Veröffentlichungen von H.H. NAUMANN et al. (1967); W.H. NAUMANN et al. (1968); W.H. NAUMANN (1969).

Eine wesentliche Verfeinerung der oben beschriebenen Untersuchungsmethoden bedeutete die von W.H. NAUMANN (1969) entwickelte kombinierte Meßmethodik. Dadurch wurde es möglich, sowohl den Aktivitätsabfall am Auftragungsort (Nasenseptum des Kaninchens) direkt zu messen als auch den Aktivitätsanstieg im Blut des Versuchstieres über einen definierten Zeitraum zu registrieren und mit Hilfe eines Kalibrierungsfaktors beide Meßwerte sinnvoll miteinander zu korrelieren.

1.1. Untersuchungsergebnisse zur Resorption einzelner Substanzen über die Nasenschleimhaut in das Lymphgefäßsystem

Gleichzeitig mit den voran getroffenen Feststellungen erhebt sich die Frage, inwieweit Substanzen, die direkt auf die Nasenschleimhaut aufgebracht werden, von dieser resorbiert und über die Lymphwege abtransportiert werden.

Ein erster Hinweis auf die Resorption über die Schleimhaut in das Lymphgefäßsystem brachte ein Zufallsbefund PFAHLERS (1932), der nach einer Lipiodolfüllung der Kieferhöhlen beim Menschen 24 Stunden später die cervikalen Lymphbahnen röntgenologisch darstellen konnte. DRINKER (1938) war der erste, der sich gezielt mit dieser Fragestellung auseinandersetzte. Ihm gelang es, unterschiedliche Resorptionsraten von kolloidalen Lösungen, wie zum Beispiel Trypanblau und Pneumokokkensuspensionen über die Nasenschleimhaut in die cervikalen Lymphgefäße beim Kaninchen zu bestimmen. Bereits 15 - 20 Minuten nach Trypanblau-Applikation konnte er den Farbstoff in den ableitenden cervikalen Lymphwegen nachweisen; Pneumokokken fand er erst nach einer Stunde, und zwar in den cervikalen Lymphknoten.

YOFFEY (1949) bestätigte diesen Befund. Ihm gelang es, 15 - 20 Minuten nach Auftragen von T-1824 (Evansblue) auf die Nasenschleimhaut, den Farbstoff in den cervikalen Lymphgefäßen zu entdecken.

1.2. Ziel der vorliegenden Untersuchungen

Wie die zahlreichen Veröffentlichungen in jüngster Zeit zeigen, sind auf dem Gebiet der Erforschung der Nasenschleimhaut als Resorptionsorgan, insbesondere durch nukleartechnische Untersuchungsmethoden, Fortschritte erzielt worden. Mit Hilfe dieser neuen Meßmethoden konnten quantitative Ergebnisse über die Resorptionsgeschwindigkeit bei der Aufnahme von Substanzen über die Nasenschleimhaut in das Blut in Abhängigkeit vom Molekulargewicht und der Lösungsart (kristalloid, kolloidal) gewonnen werden (W.H. NAUMANN 1969). Die gefundenen unterschiedlichen Resorptionsraten lassen vermuten, daß ein bis heute nicht exakt definierter Anteil der auf die Nasenschleimhaut aufgetragenen Substanzen direkt von den Lymphkapillaren der Submukosa aufgenommen wird und so in das Lymphgefäßsystem gelangt.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, einen Beitrag zur Lösung des weitgehend ungelösten Fragenkomplexes zu leisten, der die Resorption verschiedener Substanzen in die Lymphwege betrifft.

2. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Darstellung der cervikalen Lymphgefäße (qualitative Methodik)

Alle bisher vorliegenden Untersuchungen am Kaninchen geben eine ungenügende Beschreibung des Verlaufes der Lymphgefäße am Hals. JOSSIFOW (1930); DRINKER et al. (1941); COHRS et al. (1958); DRINKER et al. (1941) beschreiben nur kurz einen großen Lymphstamm, den sie nach Inzision entlang der Vena jugularis externa und nach Abtragen einer darüberliegenden Muskelschicht in der Tiefe lateral der großen

Halsblutgefäße auffanden. RUSZNYAK et al. (1969) beschränkten sich in ihrer vergleichenden Darstellung der Lymphbahnen verschiedener Tierklassen auf die Beschreibung des Lymphgefäßverlaufes der Ratte und des Meerschweinchens. Weitere Untersuchungen von GROTTE (1956); ODEN (1961); TJERNBERG (1962) und SMITH (1963) gaben entweder eine Darstellung der Lymphbahnen beim Hund oder beschrieben den Verlauf der Halslymphbahnen beim Kaninchen anhand von Röntgenbildern, die sie nach peripheren Lymphographien erstellten. Infolgedessen schien es sinnvoll, in einer besonderen Versuchsreihe folgende Punkte zu klären:

1) Den topographisch-anatomischen Verlauf der cervikalen Lymphwege und speziell
2) das lymphatische Abflußgebiet der Nasenschleimhaut in der Halsregion. Hierzu war es erforderlich, eine Operationstechnik zu entwickeln, die eine genaue Darstellung der Lymphgefäße am Hals des Versuchstieres ermöglichte.

2.1. Material und Methodik

Insgesamt wurden zu den Untersuchungen 20 Kaninchen herangezogen. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 2,8 bis 3 kg. Bei Tieren höheren Körpergewichts wurde infolge des vermehrten Fettbesatzes auf den Halsfaszien das Auffinden der Lymphgefäße unnötig erschwert.

Für die Wahl des Kaninchens als Versuchstier sprachen im wesentlichen drei Gesichtspunkte:

1) Der histologische Aufbau der Nasenschleimhaut ähnelt dem der menschlichen Nasenmukosa.
2) Die Anatomie der Nasenhöhle ermöglicht das saubere Einbringen einer Testsubstanz ohne Verschmutzung der Umgebung und begünstigt die einfache Anlage eines Substanzdepots.

3) Die Wahl desselben Versuchstieres läßt den Vergleich der gefundenen Meßwerte im Blut mit den von W.H. NAUMANN (1969) veröffentlichten Ergebnissen zu.

Eine halbe Stunde vor Operationsbeginn wurden die Tiere durch eine intramuskuläre Injektion von 10 mg PSYQUIL^{R} (Triflupromazin, Fa. v. Heyden A.G.) in 2 ml Lösung prämediziert. Die Verabreichung von Psyquil als Sedativum und die dadurch erzielte Erhöhung der Narkosebreite und -tiefe (KUSCHKINSKY et al. 1966) minderte die Gefahr eines reflektorischen Atemstillstandes bei Eingriffen an der Nase und im Bereich des Carottissinus.

Durch i.v.-Applikation von ca. 30 mg/kg Körpergewicht NEMBUTAL^{R} (Pentobarbital-Natrium, Fa. Deutsche Abbott GmbH) in die laterale Ohrvene wurden die Tiere narkotisiert. Nach Bedarf wurden dem Tier intra operationem Erhaltungsdosen über einen in der Ohrvene fixierten Kunststoffkatheter zugeführt. Bei entsprechender Seitenlagerung des Kopfes wurden die Testsubstanzen auf das Nasenseptum des Tieres aufgetragen. Für diese nasale Applikation genügte, mit Ausnahme des ^{14}C-markierten Glycins, eine Injektionskanüle, die zur Vermeidung möglicher Schleimhautverletzungen mit einem weichen Polyäthylenschlauch versehen worden war. Außerdem wurden in verschiedene andere Kopfregionen, wie zum Teil auch von anderen Autoren angegeben, in parallel verlaufenden Versuchsreihen verschiedene Farbstofflösungen injiziert. Diese weiteren Injektionsstellen lagen im einzelnen:

1) retroauriculär, wie es SCHWAB (1964) und SIEGL (1967) für die cervikale Szintigraphie angaben;

2) submandibulär, in der Gegend des Kieferwinkels, weil hier entsprechend der menschlichen Anatomie mit dem Vorhandensein regionärer Lymphknoten gerechnet wurde;

3) an der Zungenspitze (SMITH 1963). Hierbei war auf eine äußerst behutsame und langsame Injektion zu achten, um

eine Zerstörung lingualer Weichgewebe weitgehend zu vermeiden.

Die Applikation der Stoffe an verschiedenen Stellen des Kopfes sollte Aufschluß über den Verlauf kleiner und kleinster Lymphgefäße im Injektionsgebiet geben und ferner das Auffinden der Lymphknoten durch eine Farbstoffanreicherung erleichtern. Als Testsubstanzen dienten zum einen Farbstoffe, die sowohl unter dem Operationsmiroskop sichtbar waren als auch histologisch nach Speicherung im Lymphknoten nachgewiesen werden konnten. Zum anderen wurden Stoffe verwandt, die sich in Molekulargewicht und Teilchengröße stark unterschieden und deren Nachweis im lymphatischen Gewebe auch noch in geringen Mengen möglich war (Autoradiographie).

Tabelle I: Zusammenstellung der verwendeten Substanzen

aufgetragene Substanz	Konzentration	Teilchengröße bzw. Lösungsart	aufgetragene Menge
Trypanblau	0,5-2 % i.phys. NaCl-Lösung	M.G. 960,8 kolloidal	0,5 ml
Evansblue	5-10 % in wässr. Lösung	M.G. 980,0 kolloidal	0,5 ml
Kolloid. Au	12 mg/ml	200 - 300 Å	350 µl
^{14}C-mark.* Glycin	10 µCi/10 µl	M.G. 75,0 kristalloid	50 µl

* spez. Aktivität: 130 µCi/mg

2.2. Operatives Vorgehen zur Darstellung des Lymphgefäßverlaufes am Hals des Versuchstieres

Beim Erreichen des tiefen Narkosestadiums (Ausfall von Cornea- und Pfötchenreflex) wurde die Halsregion des Tieres großflächig vom Unterkieferrand bis in die Höhe des Sternums eröffnet. Nach Entfernung der äußeren Halsfaszien zeigten sich Vena jugularis und der schräg in dieser Region vom Mastoid zum Sternum verlaufende Musculus sternocleido-mastoideus. Dieser diente im folgenden als Leitstruktur zum Auffinden der tiefen cervikalen Lymphgefäße. Er wurde in seiner gesamten Länge dargestellt, anschließend von seinen kaudalen Ansätzen gelöst und außerhalb des Operationsfeldes fixiert. Diese Maßnahme schuf freien Zugang zum Gefäßnervenbündel des Halses mit Arteria carotis communis, Nervus vagus und Vena jugularis interna, in dessen Nachbarschaft regelmäßig die Hauptlymphgefäße des Halses gefunden wurden. Das auf diede Weise geschaffene Operationsgebiet bestand in seinem oberen Abschnitt aus Unterkieferrand mit darunterliegender Glandula submandibularis und in seinem medialen Bereich aus Zungenbein und Kehlkopf, die zum Teil von den an ihnen inserierenden Muskelsträngen überdeckt wurden. Kaudal fand die eröffnete Halsregion ihre Begrenzung im Oberrand des Sternums und der Clavicula.

Die Präparationen in allen schwer zugänglichen Gebieten, vor allem in Nähe der Lymphgefäße, wurden durch die Anwendung eines Operationsmikroskops (OPMI 1, Fa. Carl Zeiss) erheblich erleichtert.

2.3. Operatives Vorgehen zur Langzeitmessung auf die Nasenschleimhaut aufgebrachter Substanzen

Um bestimmte Substanzen tagelang auf die Nasenschleimhaut einwirken zu lassen, und über diesen Zeitraum Resorptionsmessungen durchführen zu können, wurde ein einfacher operativer Eingriff entwickelt, der es erlaubt, die Nasenhöhle

nach innen und außen dicht zu verschließen. Dadurch wurde eine Kammer geschaffen, die das Einbringen größerer Testsubstanzen ermöglichte. Nach sorgfältiger Prämedikation und Narkose wurde das Operationsgebiet auf dem Nasenrücken zusätzlich durch Infiltration von ca. 2 - 3 ml 3%-Novocain-Lösung lokal anästhesiert. Die alleinige Nembutalnarkose reichte bei Präparationen an der Nase nicht aus, nervöse Reflexe in Form des HOLMGREN-KRATSCHMER-Reflexes (vergl. BREUNINGER 1958) auszuschalten, die über krampfartige Nießanfälle bis zum Atemstillstand führen können. Das Fell und die Periostbedeckung wurden nach einem längs des Nasenrückens geführten Schnitt stumpf vom Nasenbein abpräpariert. Mit einer kleinen Luer'schen Zange wurde an der Grenze zwischen knorpeligem vorderen Anteil der Nase und dem Os nasale ein ca. 5 mm breites und 3 cm langes Knochenfenster geschaffen. Durch schonendes Vorgehen gelang es, die innere Schleimhautbedeckung der Nasenhöhle unversehrt zu lassen, so daß diese, um endgültigen Zugang zum Naseninneren zu erlangen, vorsichtig inzidiert werden mußte; die dabei auftretende Blutung war in der Regel so gering, daß sie nach 2 - 3 Minuten von selbst stand. Anschließend wurde die Choane durch einen Histacryl- (Fa. Braun, Melsungen) -getränkten Fibrospum-Tampon verlegt. Nachdem auf die gleiche Weise auch das Vestibulum nasi verschlossen worden war, deckte eine auf die knöchernen Ränder des Nasenbeines aufgeklebte Silikonfolie die so geschaffene Resorptionskammer nach außen ab. Beim Aufkleben der Folie mußte darauf geachtet werden, daß kein Klebematerial auf den Auftragungsort der Schleimhaut des Naseninneren gelangte. Die hohe Auspolymerisationstemperatur des Histacryls (60 - 70°C) führt an der Schleimhaut zu Nekrosen, die das Versuchsergebnis verfälschen würden.

Durch die Silikonmembran wurden die Testsubstanzen in die Nasenhöhle injiziert und die äußere Hautwunde anschließend vernäht.

3. Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen zur Darstellung der cervikalen Lymphgefäße

3.1. Topographische Anatomie des Lymphgefäßsystems am Hals des Kaninchens

Das Lymphgefäßsystem in der Halsregion gliedert sich in zwei Anteile:

1) Die oberflächlichen Gefäßnetze und kleineren Gefäße, die aus den Lymphkapillarnetzen entspringen und in die Tiefe ziehend in die großen Lymphstämme einmünden. Sie verlaufen in den Faszienblättern zusammen mit Blutgefäßen und peripheren Nervenästen. Allein in der Regio submandibularis finden sich ein bis zwei linsengroße Gebilde, die von oberflächlichen Lymphgefäßen durchflossen werden und im histologischen Präparat eine typische Lymphknotenstruktur aufweisen. Eine Gliederung in Mark- und Rindenzone mit zahlreichen Sekundärknötchen und Lymphsinus ist deutlich zu erkennen. Makroskopisch ähnliche Strukturen kommen auch im Bereich des kranialen Drittels der Vena jugularis interna vor. Sie erweisen sich jedoch unter dem Mikroskop nicht als typische Lymphknoten, sondern sind eher als lymphoide Gewebsbildungen anzusprechen. Sie bestehen aus netzartig angeordneten Retikulumzellen, die von zahllosen Lymphozyten durchsetzt sind.

2) Die tiefen cervikalen Lymphstämme, in die diese mittleren Lymphgefäße einmünden, bestehen in der Regel aus drei Hauptstämmen. Von diesen läuft der erste medial neben der prätrachealen Muskulatur, der zweite unmittelbar der Arteria carotis communis benachbart und der dritte auf der Unterseite des Musculus sternocleidomastoideus in dessen Faszie. Zumeist nehmen ein oder zwei dieser Stämme kranial Ausgang von einem solitären, bohnengroßen, längsgestreckt in der Rinne zwischen Kehlkopf und dem vorderen Muskelrand des Sternocleidos

liegenden Lymphknoten. Allein seine Größe läßt auf eine besondere Funktion dieses Lymphknotens schließen, der in allen Versuchen in Höhe des Kehlkopfes gefunden wird. Da weitere Lymphknoten in den oberflächlichen Halsanteilen weitgehend fehlen, scheint er für die Filterung der aus diesen Gebieten einströmenden Lymphe verantwortlich zu sein. Werden die großen Lymphstämme von den sie umhüllenden schwammartigen Anhangsgeweben befreit, lassen sie den eigentlichen typischen perlschnurartigen Verlauf erkennen, der durch die in 1 - 2 cm Abständen aufeinander folgenden Klappenbildungen hervorgerufen wird. Die Gefäßwand erscheint hauchdünn und mit wasserheller Lymphe gefüllt, was vor allem nach Anlage eines Lymphstaus deutlich sichtbar wird. Der Verlauf des neben der Carotis liegenden Stammes wird in einigen Fällen durch Einlagerung eines kleineren Lymphknötchens unterbrochen. In diesem topographischen Bezirk läßt sich der Gefäßstrang am besten präparativ darstellen und zur Lymphentnahme kanülieren.

3.2. Ergebnisse der qualitativen Resorptionsversuche mit verschiedenen Testsubstanzen

Tabelle II: Makroskopischer und mikroskopischer Nachweis der Testsubstanzen in Abhängigkeit von Versuchsdauer und Konzentration

aufgetragene Substanz	Konzentration	Nachweis im Lymphknoten					
		n.90 Min.		n.12 Std.		n.24 Std.	
		a	b	a	b	a	b
Trypanblau 0,5 ml	0,5 %	-	-	-	+	-	+
	1,0 %	-	-	-	+	-	+
	2,0 %	-	-	-	+	+	+
Evansblue 0,5 ml	5,0 %	-	-	-	+	-	+
	8,0 %	-	-	-	+	-	+
	10,0 %	-	-	-	+	+	+
Kolloid. Au 350 µl	12 mg/ml	0	0	0	0	0	+
^{14}C-markiert. Glycin (50 µl) *	10 µCi/10 µl	0	+	0	+	0	+

* spezifische Aktivität: 130 µCi/mg

a = makroskopischer Nachweis

b = mikroskopischer/autoradiographischer Nachweis

0 = makroskopischer Nachweis nicht möglich

Bei keinem der mit steigenden Konzentrationen von Trypanblau und Evansblue durchgeführten Resorptionsversuche kann in 30, 60 und 90 Minuten nach Auftragen dieser Farbstoffe auf die Nasenschleimhaut das Erscheinen in den großen cervikalen Lymphbahnen beobachtet oder histologisch im Halslymphknoten nachgewiesen werden.

Erst nach einer 12stündigen Liegedauer ist es möglich, Farbstoffansammlungen im histologischen Präparat zu entdecken (Abb. 1). Als einzige der geprüften Substanzen läßt sich ^{14}C-markiertes Glycin in der Zeit von 90 Minuten nach dem Aufbringen autoradiographisch im Lymphknoten nachweisen (Abb. 3), während das vielfach größere kolloidale Gold eine rund 24stündige Einwirkungszeit bis zu seinem Erscheinen im Lymphknoten benötigt (Abb. 2). Aus diesen Ergebnissen ergibt sich ferner, daß der lymphatische Abfluß aus der Nase über den cervikalen Lymphknoten verläuft.

Abb. 1: Trypanblau-Speicherung im Halslymphknoten nach 12stündiger Einwirkung von 0,5 ml einer 1 %-Lösung
Vergrößerung: 1000 x

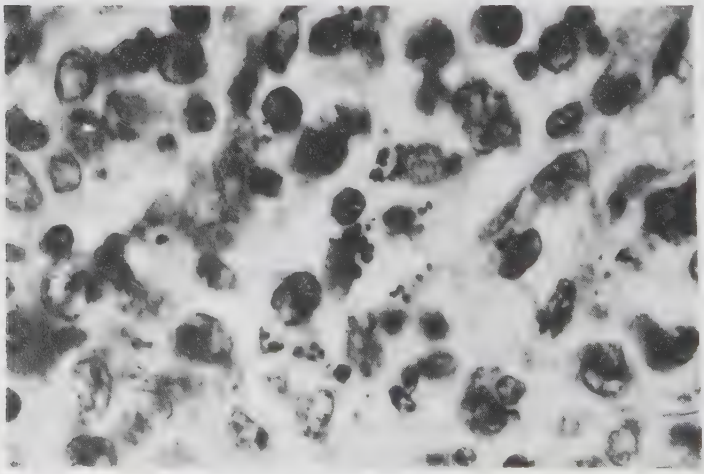


Abb. 2: Kolloidales Gold (200 - 300 Å) im Halslymphknoten nach 24stündiger Einwirkung von 350 µl Lösung (Konzentration: 12 mg/ml)
Vergrößerung: 1000 x

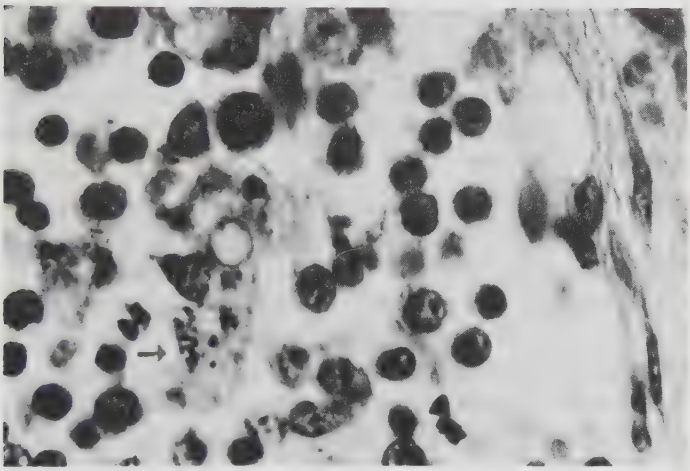
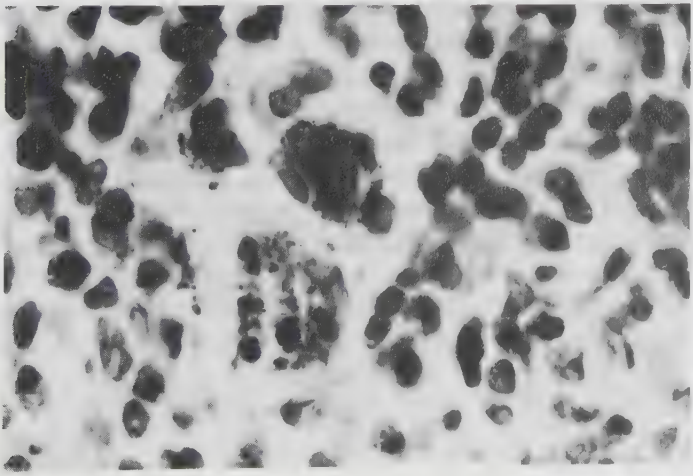


Abb. 3: ^{14}C-markiertes Glycin im Halslymphknoten nach 90minütiger Einwirkungszeit von 50 µl Lösung (Konzentration: 10 µCi/10 µl)
Vergrößerung: 1000 x



4. Diskussion der Ergebnisse

Die eigenen Untersuchungsergebnisse stehen im Widerspruch zu den von DRINKER (1938) und YOFFEY (1949 a) erhobenen Befunden, daß Trypanblau bzw. Evansblue über die Nasenschleimhaut aufgenommen bereits nach 15 - 20 Minuten in der cervikalen Lymphe nachzuweisen sind. Fernerhin scheint auch die Zeitangabe von einer Stunde, in der Pneumokokken mit einer beachtlichen Größe von 0,8 - 1,2 µ in der Lymphe erscheinen sollen, sehr kurz.

Vergleichbare Untersuchungen anderer Autoren über die Absorption von subarachnoidal applizierten Erythrozytensuspensionen SIMMONDS (1953) oder mit Evansblue (T 1824) markierter Plasmaproteine COURTICE et al. (1951) zeigen, daß erst nach 4 - 6 Stunden die Erythrozyten bzw. das Protein in den cervikalen Lymphknoten nachzuweisen sind. Weiterhin ist aus den Veröffentlichungen über Methoden der cervikalen Lymphographie (FISCH et al. 1963 a und b, SIGL et al. 1965) und der cervikalen Szintigraphie (SCHWAB 1964, SCHWAB et al. 1964 und SIEGEL et al. 1967) bekannt, daß nach direkter Infusion von Röntgenkontrastmitteln bzw. nach subcutan-retroauriculärer Injektion von ^{198}Au zur Darstellung des cervikalen Lymphgefäßsystems Einwirkungszeiten von 6 - 24 Stunden erforderlich sind.

Auf Grund letztgenannter Veröffentlichungen und eigener Untersuchungsergebnisse darf angenommen werden, daß sich die Resorption von Substanzen über die Nasenschleimhaut in das Lymphsystem und deren Erscheinen in den ableitenden Halslymphgefäßen wesentlich langsamer vollzieht, als von DRINKER und YOFFEY angenommen. Außerdem scheint die Resorptionsrate und -geschwindigkeit erwartungsgemäß von der Teilchengröße der aufgetragenen Substanzen abzuhängen (NAUMANN, H.H. 1959; und NAUMANN, W.H. 1969).

5. Zusammenfassung der Ergebnisse

1) Eine Beschreibung der anatomischen Strukturen und des Lymphgefäßsystems am Hals des Kaninchens wird gegeben.

2) Ein einfacher operativer Eingriff ermöglicht es, die Nasenhaupthöhle des Kaninchens zur Resorptionskammer umzugestalten.

3) Der Abflußweg der Lymphe aus dem Nasenraum des Kaninchens wird beschrieben.

4) Resorptionsrate und -geschwindigkeit hängen von der Konzentration und der Teilchengröße der Testsubstanzen ab.

6. Quantitative Untersuchungen zur Resorption verschiedener radioaktiv-markierter Substanzen in das Lymphgefäßsystem

6.1. Material und operative Methodik

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 40 Kaninchen durchgeführt. Soweit in den Versuchen ^{131}J-Ionen als Testsubstanz zur Anwendung kamen, wurde die Schilddrüse des Versuchstieres durch Irenat^{R}-Gaben (Natriumperchlorat, Troponwerke) blockiert. Nach Darstellung der tiefen Halsregion in der eingangs beschriebenen Weise wurden die Tiere zusätzlich tracheotomiert, wobei eine Glaskanüle in die Trachea eingebunden wurde. Diese Maßnahme verhinderte das Ausstoßen der in die Nase eingebrachten Testsubstanzen durch auftretende Nießreflexe und gestattete im Falle eines Atemstillstandes die sofortige künstliche Beatmung. Weiterhin wurde ein Kunststoffkatheter in die der Auftragungsseite gegenüberliegende Vena jugularis interna eingebunden. Über diesen Venenkatheter ließen sich zu jedem Versuchszeitpunkt genügend große Blutmengen für die nachfolgenden Messungen aspirieren.

Eine Beeinträchtigung des venösen Abflusses durch die Gefäßligatur war durch die ausgeprägte venöse Anastomisierung im Kopfbereich des Versuchstieres nicht zu befürchten.

6.2. Methodik der direkten Lymphgewinnung

Nach Darstellung der großen ableitenden Lymphbahnen wurde der Lymphstamm, der den kaudalen Pol der großen Halslymphknoten verläßt und neben der Arteria carotis communis verläuft, kanüliert. Dafür sprachen im wesentlichen zwei Gründe:

1) Der anatomische Verlauf des Lymphgefäßes war in allen Fällen sehr regelmäßig und durch seinen Ursprung am Lymphknoten leicht aufzufinden.

2) Aus den Ergebnissen der ersten Versuchsreihen konnte mit Sicherheit angenommen werden, daß dieses Gefäß Lymphe aus dem Nasenraum führte, da es direkt dem Lymphknoten entsprang, der, wie histologisch nachgewiesen, über die Nasenschleimhaut resorbierte Substanzen enthielt.

Um den Gefäßverlauf für die Kanülierung deutlich erkennbar darzustellen, wurden das Gefäß und nötigenfalls seine stärkeren Nebenäste unterbunden. Der auf diese Weise hervorgerufene Lymphstau brachte das Gefäß zu einer sichtlichen Volumenserweiterung, die sich durch passive Kopfbewegungen des Tieres oder durch eine leichte Massage des Lymphknotens weiter verstärken ließ (KIMMONTH 1952, TJERNBERG 1962). Erst durch diese Maßnahmen wurde es möglich, den eigentlichen Gefäßverlauf unter dem Operationsmikroskop innerhalb seiner Bindegewebsumhüllung deutlich abzugrenzen. Nach sorgfältiger Entfernung der Hüllgewebe vom Gefäßstamm war das Einlegen eines feinen Kunststoffkatheters (Größe P_1, Fa. Braun, Melsungen) in das Gefäß möglich.

Auf die Schwierigkeiten der Präparation des Lymphgefäßes und die damit verbundenen Unsicherheiten bei der Kanülierung wiesen auch die Autoren KINMONTH et al. (1955), LEENHARDT et al. (1956), COLLETTE (1958), ENGESET (1959), JAKOBSSON et al. (1959) und TJERNBERG (1962) bei ihren Untersuchungen hin. Als wichtiges Hilfsmittel für das Einlegen des Katheters erwies sich ein 90°-gewinkeltes Häkchen, das das quer eröffnete Gefäß offenhielt und entlang dessen der Schlauch in das Gefäß hineindirigiert werden konnte. Durch eine bereitliegende Ligatur wurde der Katheter in das Lymphgefäß vorsichtig eingebunden und somit ein kontinuierlicher Lymphfluß in ihn hinein sichergestellt. Erst jetzt konnte mit dem Auftragen der Testsubstanz auf das Nasensystem des Versuchstieres begonnen werden.

7. Isotopentechnische Methodik

7.1. Aufgetragene Substanzen

^{131}J-Ionen, als Natriumjodid in Natrium-Thiosulfat-Lösung, trägerfrei, ph 8 - 10, spezifische Aktivität 10 µCi/10 µl.

^{198}Au, als kolloidale Suspension von metallischem Gold durch Gelatine-Zusatz stabilisiert. Gold-Konzentration 12 mg/ml, Teilchengröße 50 und 200 - 300 Å, spezifische Aktivität 10 - 50 µCi/10 µl.

^{131}J-markiertes Human-Serum-Albumin, (RIHSA), Albumin-Konzentration 20 mg/ml, Molekulargewicht ca. 69 000, Teilchengröße 150 x 38 Å. spezifische Aktivität 10 µCi/10 µl.
Die Auswahl der Substanzen wurde auf Grund folgender drei Kriterien getroffen:

1) Die Substanzen haben entsprechend der Fragestellung eine unterschiedliche Teilchengröße.

2) Ihre bekannten chemischen und physikalischen Eigenschaften schließen einen schleimhautschädigenden Effekt aus.

3) Die Nuklide emittieren Gamma-Strahlung, die energiereich genug ist, um mit der zur Verfügung stehenden Meßanordnung nachgewiesen und gemessen zu werden.

7.2. Applikation und Nachweis der radioaktiven Substanzen

Um eine sichere Deponierung der zu untersuchenden Substanz auf dem Nasenseptum zu gewährleisten und um eine mögliche Schleimhautverletzung auszuschließen, wurde auf das vorgefertigte Ende einer 10 µl-Eppendorf-Pipette ein ca. 3 - 4 cm langer, biegsamer Plastikschlauch aufgeschoben. Mit Hilfe dieses verlängerten Ansatzstückes konnte die Substanz bei entsprechender Seitenlagerung des Kopfes des Versuchstieres nach Einschieben des Schlauches ca. 2 cm tief in die Nasenhöhle auf dem Nasenseptum deponiert werden. Auf eine Tamponade des hinteren Rachenraumes wurde verzichtet, da, wie bereits früher von W.H. NAUMANN (1969) festgestellt, die in ihr gemessenen Aktivitätsmengen so gering waren, daß sie ohne Einfluß auf das Untersuchungsergebnis blieben. Die Bestimmung des Aktivitätsgehaltes der in den Versuchen gewonnenen Proben wurde mit einem Szintillationszähler (Fa. Frieseke und Höpfner, Erlangen), ausgestattet mit einem Thallium-aktivierten Natriumjodidkristall, im Bohrloch durchgeführt. Durch vorherige Wahl eines dem Energiespektrum des Nuklids entsprechenden Energiebereiches war es möglich, selbst kleine, für jedes Nuklid spezifische Impulszahlen zu registrieren, so daß eine Verfälschung der Meßergebnisse durch Streustrahlung weitestgehend vermieden wurde.

7.3. Bestimmung des Aktivitätsgehaltes im Blutgefäßsystem

Die nach einer definierten Einwirkungszeit im Blutserum befindliche Aktivität galt als Maß für die in dieser Zeit von der Schleimhaut aufgenommenen und an die Blutbahn abgegebenen Substanzmengen. Diese Serumaktivität (AS) wurde aus den in den Proben gemessenen Impulszahlen/pro Minute unter Berücksichtigung der empirisch bestimmten Gesamtserummenge (SM) des Versuchstieres errechnet und in Prozent der aufgetragenen Ausgangsaktivität (SA) angegeben. Durch Messung der Impulszahlen in Standardlösungen der Substanz ließ sich die aufgetragene Aktivitätsmenge genau quantifizieren.

Im einzelnen ergab sich folgender Rechengang:

$$AS\ (\%) = \frac{Ipm_{t_o}\ (SM)}{Ipm_{t_o}\ (SA)} \times 100$$

Hierbei steht Ipm_{t_o} (SM) für die Impulszahl pro Minute des Gesamtserums, Ipm_{t_o} (SA) für die Impulsrate der betreffenden Standardprobe der Testsubstanz.

Die Gesamtserummenge (SM) wurde unter Berücksichtigung des Hämatokritanteiles aus der Gesamtblutmenge des Tieres (BM) errechnet, die nach NAUMANN, W.H. (1969) mit 1/13 des Körpergewichts angenommen wurde.

$$SM = BM \times \frac{60}{100} = \frac{\text{Körpergew.}(g)}{13} \times \frac{60}{100} \quad (\text{in ml})$$

Zur Errechnung der Impulsrate des Gesamtserums zum Versuchszeitpunkt t_n, Ipm_{t_n} (SM), wurde die Impulsrate der im Versuch gewonnenen Serumprobe Ipm_{t_n} (Z_{se}) herangezogen:

$$Ipm_{t_n}\ (SM) = \frac{SM\ (ml)}{Z_{se}\ (ml)} \times Ipm_{t_n}\ (Z_{se})$$

Bei Berücksichtigung der Zerfallskonstanten N ergibt sich für die zum Ausgangszeitpunkt t_o vorhandene Impulsrate des Gesamtserums

$$Ipm_{t_o}(SM) = \frac{Ipm_{t_n}(SM)}{N}$$

7.4. Bestimmung des Aktivitätsgehaltes im Lymphgefäßsystem

Zur Messung des Aktivitätsgehaltes der aus dem Nasenraum abgeflossenen cervikalen Lymphe wurde die Impulsrate der im Katheter während der 90minütigen Versuchsdauer gesammelten Lymphproben herangezogen. Die Lymphmenge ließ sich aus den Abmessungen des Kunststoffschlauches (Innendurchmesser 0,4 mm) und der erreichten Füllhöhe einfach bestimmen. Durch Anbringen einer Zentimetereinteilung auf dem Schlauch konnte ferner die Flußrate im Lymphgefäß gemessen werden. Gleichzeitig war durch Zerstückelung des Schlauches in entsprechend lange Anteile die Möglichkeit gegeben, die gesamte entnommene Lymphmenge in Zeitintervalle aufzugliedern, wobei regelmäßig ca. 1 cm des Schlauches im Bereich seiner ausgezogenen Spitze verworfen wurde. Durch den veränderten Innendurchmesser des Katheters war in diesem Anteil eine genaue Volumensbestimmung unmöglich.

7.5. Bestimmung des Aktivitätsgehaltes im Lymphknoten

Zum Abschluß jeden Versuches wurden die beiden großen cervikalen Lymphknoten in toto extirpiert. Durch schonendes Vorgehen gelang es, eine Verunreinigung der Gewebsproben durch Blut weitgehend zu vermeiden. Der im Bohrloch anschließend gemessene Aktivitätsgehalt wurde bei den annähernd gleich schweren Versuchstieren bezogen auf ein Durchschnittsgewicht von 0,1 g und gleichfalls in Prozent der aufgetragenen Ausgangsaktivität angegeben.

Im Verlaufe der Untersuchungen zeigte sich die Notwendigkeit, die Versuchsanordnung, vor allem in Hinblick auf die aufgetragenen Substanzmengen, deren spezifische Aktivität sowie ihrer Einwirkungsdauer, zu verändern. Aus diesem Grunde soll, mit Rücksicht auf ein besseres Verständnis der erzielten Ergebnisse, vor den jeweiligen Abschnitten kurz auf die modifizierte Versuchsanordnung eingegangen werden.

8. Ergebnisse der quantitativen Untersuchungen zur Resorption verschiedener radioaktiv-markierter Substanzen in das Lymphgefäßsystem

8.1. Ergebnisse der Resorptionsversuche mit ^{131}J-Ionen

Nach Ablauf der Versuchszeit (90 Minuten) wurden Blut- und Lymphproben sowie die beiden Halslymphknoten entnommen.

Tabelle III:
Aktivitätsgehalt an ^{131}Jod-Ionen der Serumproben nach 90 Minuten

Serum-menge	Ipm	Ipm/ 1 ml	Körper-gewicht	Gesamt-serum	Ipm des Ges.-Ser.	% d.Ausg.-Aktivität
1,0 ml	8 436	8 436	2 600 g	120 ml	$11{,}33 \times 10^5$	18,62
0,6 ml	4 655	7 759	3 200 g	148 ml	$11{,}45 \times 10^5$	18,82
0,6 ml	5 553	9 253	2 710 g	125 ml	$11{,}53 \times 10^5$	19,0
0,9 ml	7 652	8 503	2 925 g	135 ml	$11{,}45 \times 10^5$	18,86
0,6 ml	5 368	8 947	2 800 g	129 ml	$11{,}42 \times 10^5$	18,83
0,9 ml	8 484	9 427	2 600 g	120 ml	$11{,}31 \times 10^5$	18,59

Aus der Zusammenstellung der Meßwerte ergibt sich, daß nach einer 90minütigen Einwirkungszeit von Jod-Ionen 18,79 % der aufgetragenen Substanzmenge im Blutgefäßsystem nachweisbar sind, d.h. weiterhin daß in 1 ml Serum im Mittel rund 8 000 Ipm bei annähernd gleich schweren Versuchstieren gemessen werden.

Tabelle IV: Aktivitätsgehalt an ^{131}J-Ionen der direkt gewonnenen Lymphe nach 90 Minuten

Schlauchlänge (in cm)	Lymphmenge (in µl)	Impulse pro Minute*	Anteil a.d. Ausg.-Aktiv.
38,4	48,2	155	0,026 %
39,1	49,1	158	0,027 %
39,8	49,9	159	0,027 %
38,2	47,9	154	0,026 %

(* Impulse pro Minute sind hier wie im folgenden nach Abzug des Nullwertes des Zählrohres zu verstehen)

Nach Ablauf der Versuchszeit befindet sich in den gewonnenen Lymphproben 0,027 % der aufgetragenen Menge von Jod-Ionen. Auf Grund dieser niedrigen Impulsrate ist eine Auftrennung der gesamten Lymphmenge durch Zerstückelung des Schlauches in 5 cm lange Einzelstücke, was einem Zeitintervall von 10 - 12 Minuten entspricht, nicht möglich und deshalb eine exakte zeitliche Aufteilung des gemessenen Aktivitätsgehaltes undurchführbar. Erste deutliche Anstiege der Impulsraten über den Nullwert des Zählrohres hinaus lassen sich nach rund 20 - 30 Minuten registrieren.

Ein weiteres Ergebnis dieser Untersuchungen ist die innerhalb der Versuchsdauer relativ konstant bleibende Lymphmenge, die in den Katheter abströmt. In 90 Minuten können rund 48 - 50 µl Lymphe gewonnen werden, was einer stündlichen Flußrate von ca. 32 - 33 µl Lymphe in einem der drei Hauptlymphstämme einer Halsseite des Kaninchens entspricht.

Tabelle V: Aktivitätsgehalt an ^{131}J-Ionen in den extirpierten Halslymphknoten beider Seiten nach 90 Minuten

Gewicht in Gramm		Ipm der Gewebsprobe		Ipm pro 0,1 g		in Promille der Ausgangsaktivität	
a	b	a	b	a	b	a	b
0,09	0,09	255	51	287	56	0,048	0,0093
0,1	0,1	282	53	282	53	0,047	0,0089
0,11	0,12	308	61	280	50	0,046	0,0083
0,096	0,1	289	54	290	54	0,048	0,009

a = Werte für den (homolateralen) Lymphknoten der Auftragungsseite

b = Werte für den (kontralateralen) Lymphknoten der Gegenseite

Die im Lymphknoten der Auftragungsseite gefundene Aktivitätsmenge an ^{131}J-Ionen liegt mit ungefähr 0,05 % der Ausgangsaktivität nur unwesentlich über der Impulsrate, die in den Lymphproben gemessen wird.

Bei der Auswertung der Meßergebnisse am Lymphknotengewebe muß darauf hingewiesen werden, daß ein, wenn auch geringer Aktivitätsanteil, durch die über die nutritiven Gefäße antransportierten ^{131}J-Ionen repräsentiert wird.

Diese über das Blutgefäßsystem einfließende Aktivitätsmenge ist jedoch so klein, daß sie aus nachstehenden Gründen bei der Auswertung der Ergebnisse vernachlässigt werden darf:

1) Die in allen Versuchen nachgewiesene, rund fünfmal höhere Aktivitätsmenge des homolateralen Lymphknotens im Vergleich zu der des kontralateralen, kann nur Ausdruck der über die Lymphe transportierten ^{131}J-Ionen sein, da vorausgesetzt werden darf, daß die Halslymphknoten eines Versuchstieres annähernd die gleichen Eigenblutmengen enthalten.

2) Zudem muß berücksichtigt werden, daß der Lymphknoten sicher von einer größeren Lymph- als Blutmenge durchflossen wird.

3) Ferner läßt das Vorhandensein mit der Gegenseite anastomosierender Lymphgefäße den Schluß zu, daß ein nicht geringer Teil der im kontralateralen Lymphknoten gemessenen Impulsraten eben über diese Lymphwege antransportiert wird.

8.2. Ergebnisse der Resorptionsversuche mit ^{198}Au (50 Å)

Die Untersuchungen wurden in zwei Versuchsreihen mit steigenden spezifischen Aktivitäten über 2 und 24 Stunden durchgeführt. Bei den zweistündigen Resorptionsversuchen mit kolloidalem Gold einer spezifischen Aktivität von 6, 10 und 30 µCi/10 µl können weder im Serum und in der Lymphe, noch im Lymphknotengewebe meßbare Aktivitätsmengen nachgewiesen werden.

Tabelle VI: Aktivitätsgehalt in Serum, Lymphe und Lymphknoten nach 24stündiger Einwirkungszeit

aufgetr. sp. Aktivität	Zahl d. Ver.	Ipm Ser. (2 ml)	Ipm Lymphe (40 µl)	Ipm im L.-Kn. (homolat.) 0,1 g	Ipm. kontr.-lat. L.-Kn.
200 µCi/200 µl	3	-	-	148, 152, 150	3, 5, 11
300 µCi/200 µl	4	-	-	197, 191, 195, 194	4, 5, 6, 12
400 µCi/200 µl	4	-	-	280, 283, 284, 282	13, 11 9, 14

Auch im Langzeitversuch mit ^{198}Au (50 Å) sind weder in den Serum- noch in den Lymphproben meßbare Aktivitätsmengen enthalten.

Allein im Lymphknotengewebe der Auftragungsseite sind nach 24stündiger Einwirkung der Testsubstanz auf die Nasenschleimhaut winzige Mengen zu entdecken. Die durchschnittlichen Impulsraten betragen bei einer aufgetragenen Aktivität von:

1) 200 µCi/200 µl 152 ± 4 Ipm
2) 300 µCi/200 µl 194 ± 3 Ipm
3) 400 µCi/200 µl 282 ± 3 Ipm

Die geringen Impulse, die im Lymphknoten der Gegenseite gefunden werden, können nicht zu einer quantitativen Aussage herangezogen werden, da sie nur geringfügig über den Nullwert des Zählrohres erhöht sind.

8.3. Ergebnisse der Resorptionsversuche mit ^{198}Au (200 - 300 Å)

Die Versuche wurden ebenfalls in zwei Versuchsreihen über zwei und 24 Stunden durchgeführt.

Bei einer zweistündigen Einwirkungsdauer verschiedener Goldlösungen mit spezifischen Aktivitäten von 8, 15 und 45 µCi/10 µl sind keine meßbaren Aktivitätsmengen im Serum, in der Lymphe und im Lymphknoten zu entdecken.

Tabelle VII: Aktivitätsgehalt in Serum, Lymphe und Lymphknoten nach 24stündiger Einwirkungszeit

aufgetr. spez. Aktivität	Anz. d. Vers.	Ipm Ser. (2 ml)	Ipm Lymphe (40 µl)	Ipm im L.-Kn. (homol.) 0,1 g	Ipm kontr.-lat. L.-Kn. 0,1g
200 µCi/200 µl	4	-	-	71, 73 69, 75	2, 4, 6, 11
300 µCi/200 µl	4	-	-	98, 99, 103, 104	5, 9, 13, 11
400 µCi/200 µl	4	-	-	142, 153, 146, 157	11, 13, 17, 21

Während auch in dieser Versuchsreihe im Serum und in der Lymphe keine Impulsraten registriert werden können, weist auch hier der homolaterale Lymphknoten meßbare Substanzmengen auf. Die durchschnittlichen Impulsraten betragen bei:

1) 200 µCi/200 µl 72 ± 5 Ipm
2) 300 µCi/200 µl 101 ± 5 Ipm
3) 400 µCi/200 µl 148 ± 4 Ipm

Wie schon in den vorangegangenen Versuchen können die Messungen am kontralateralen Lymphknoten wegen der zu geringen Impulszahlen quantitativ nicht ausgewertet werden.

8.4. Ergebnisse der Resorptionsversuche mit ^{131}J-markiertem Human-Serum-Albumin (RIHSA)

Die Untersuchungen mit RIHSA wurden in zwei Versuchsreihen aufgetrennt. Zunächst betrug die Versuchsdauer wiederum 90 Minuten, wobei 10 µCi/10 µl der Substanz auf die Nasenschleimhaut aufgetragen wurden. Im weiteren wurde die Resorptionsrate von RIHSA mit einer spezifischen Aktivität von 50 µCi/50 µl nach 24 Stunden gemessen.

Tabelle VIII: Aktivitätsgehalt im Serum nach 90 Minuten (10 µCi/10 µl)

Serum-menge	Ipm	Ipm/ 1 ml	Körper-gewicht	Gesamt-serum-menge	Ipm des Ges.-Ser.	% d. Ausg. Aktivität
0,6 ml	269	448	2 800 g	129 ml	$5{,}78 \times 10^4$	0,95 %
0,6 ml	273	455	2 600 g	120 ml	$5{,}46 \times 10^4$	0,91 %
0,9 ml	404	449	2 750 g	127 ml	$5{,}70 \times 10^4$	0,94 %

Tabelle IX: Aktivitätsgehalt im Serum nach 24 Stunden (50 µCi/50 µl)

Serum-menge	Ipm	Ipm/ 1 ml	Körper-gewicht	Gesamt-serum-menge	Ipm des Ges.-Ser.	% d. Ausg.-Aktivität
0,6 ml	1 997	3 328	2 350 g	108 ml	$3{,}6 \times 10^5$	1,2 %
0,9 ml	2 417	2 685	2 900 g	134 ml	$3{,}5 \times 10^5$	1,2 %
0,6 ml	1 637	2 728	2 850 g	132 ml	$3{,}6 \times 10^5$	1,2 %

Nach 90minütiger Einwirkung von RIHSA auf die Nasenschleimhaut des Kaninchens werden im Serum 0,93 % der aufgetragenen Ausgangsaktivität gemessen. Dieser Wert steigt in 24 Stunden nur noch geringfügig auf 1,2 % an.

In beiden Versuchsreihen sind über zwei Stunden 50 - 60 µl Lymphe direkt entnommen und anschließend ihr Aktivitätsgehalt bestimmt worden. Die gemessenen Impulsraten der Proben sind jedoch so gering, daß sie eine quantitative Auswertung nicht zulassen.

Tabelle X: Aktivitätsgehalt in den extirpierten Halslymphknoten

1) nach 90minütiger Einwirkung von 10 µCi/10 µl RIHSA

Gewicht in Gramm		Ipm der Gewebsprobe		Ipm pro 0,1 g		in Promille der Ausgangsaktivität	
a	b	a	b	a	b	a	b
0,11	0,1	849	159	772	159	0,128	0,026
0,09	0,1	739	167	821	167	0,136	0,028
0,1	0,09	793	143	793	158	0,130	0,026

a = Werte für den homolateralen Lymphknoten

b = Werte für den kontralateralen Lymphknoten

Tabelle X: 2) nach 24stündiger Einwirkung von 50 µCi/50 µl RIHSA

Gewicht in Gramm		Ipm der Gewebsprobe		Ipm pro 0,1 g		in Promille der Ausgangsaktivität	
a	b	a	b	a	b	a	b
0,1	0,1	2 198	281	2 198	281	0,146	0,0188
0,09	0,095	1 992	274	2 214	288	0,148	0,0192
0,11	0,1	2 354	283	2 140	283	0,142	0,0188

a = Werte für den homolateralen Lymphknoten

b = Werte für den kontralateralen Lymphknoten

Der Vergleich der Aktivitätsmengen im homolateralen und im kontralateralen Lymphknoten zeigt ähnlich der ^{131}J-Versuche, daß im lymphatischen Gewebe 5 - 10fache Impulsraten registriert werden können. Im Hinblick auf die Aussagekraft der Meßwerte am Lymphknoten muß diese Tatsache als weiterer Beweis dafür angesehen werden, daß eine Verfälschung der Meßergebnisse durch Aktivitätsmengen, die dem Lymphknoten über seine Vasa privata zufließen, unerheblich ist.

Nach 90 Minuten können im homolateralen Lymphknoten rund 0,1 Promille der aufgetragenen Ausgangsaktivität gemessen werden, eine Resorptionsrate, die sich im Langzeitversuch nur unwesentlich erhöht.

9. Diskussion der Ergebnisse der Resorptionsversuche mit verschiedenen radioaktiv-markierten Substanzen

Die durch die eigenen Untersuchungen im Blutgefäßsystem gefundene Resorptionsrate von 18,8 % für ^{131}J-Ionen bestätigt den bereits von W.H. NAUMANN (1969) erhobenen Befund, daß nach 90minütiger Einwirkung von ^{131}J-Ionen auf die Nasenschleimhaut des Kaninchens rund 18,6 % der aufgetragenen Aktivität im Serum nachgewiesen werden können. Zusammen mit den Ergebnissen von H.H. NAUMANN (1959) lassen diese Untersuchungen deutlich werden, daß kristalloide Substanzen von der Nasenschleimhaut sehr rasch und in beträchtlicher Menge aufgenommen werden und im Blutgefäßsystem nachweisbar sind.

Da die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen, daß kein wesentlicher Anteil der über die Schleimhaut resorbierten Jod-Ionen im Lymphgefäßsystem gefunden werden kann, darf geschlossen werden, daß sich die Hauptmenge der Jod-Ionen im Gesamtorganismus verteilt hat.

Versuche mit kristalloiden Röntgenkontrastmitteln (MALEK et al. 1958; ODEN 1961) weisen nach, daß diese Medien zwar sehr rasch von den Lymphbahnen absorbiert werden, daß sie aber auch ebenso schnell wieder in den extravasalen Raum hinauswandern. Entlang der Lymphgefäße vollzieht sich also kein selektiver Transport von Kristalloiden, sondern sie scheinen für diese Medien frei durchgängig zu sein. Dieser Befund steht im Einklang mit den Feststellungen von WEED (1934) und DRINKER et al. (1941), die die Lymphkapillarwand als rein passiven Filter ansehen, der von Stoffen des extravasalen Raumes allein durch äußere Einflüsse hydrostatischer und osmotischer Natur oder durch Diffusion überwunden wird. In diesem Zusammenhang bestätigen die eigenen Meßwerte die voran zitierten Veröffentlichungen. Der Anteil der im Lymphgefäßsystem nachweisbaren Jod-Ionen an der gesamten über die Schleimhaut

aufgenommenen Menge ist so gering, daß auf einen gezielten Abtransport dieser Ionen aus der Lamina propria der Mukosa über die Lymphbahnen nicht geschlossen werden kann. Weiterhin bestätigen die Untersuchungen der Lymphflußraten in einem cervikalen Hauptlymphstamm des Kaninchens frühere Untersuchungen von REINHARDT (1945) und WERNZE et al. (1965), die gezeigt haben, daß die dem Blutkreislauf täglich zufließende Lymphmenge bei der Ratte rund 45 bis 50 ml/kg Körpergewicht beträgt. Unter Berücksichtigung des von GABLER et al. (1964) angegebenen Wertes, daß ca. 5 % der Gesamtlymphe aus dem Hals- und Kopfbereich zum Venenwinkel strömen, läßt sich für die von uns untersuchten im Durchschnitt 3 kg schweren Kaninchen eine täglich aus diesem Bereich abfließende Lymphmenge von 6,5 - 7,5 ml errechnen. Daraus kann eine stündliche Flußrate von 45 - 60 µl in einem der sechs Hauptstämme angenommen werden, die in ihrer Größenordnung in der Nähe der eigenen Messungen von 32 - 35 µl liegt. Diese Übereinstimmung darf als weiterer Beweis für den eingangs erhobenen Befund gelten, daß die Lymphe im Halsbereich des Versuchstieres im wesentlichen über sechs Lymphstämme abströmt.

In Übereinstimmung mit den Befunden W.H. NAUMANNS (1969) muß weiterhin festgestellt werden, daß radioaktives Gold beider Größen (50 Å und 200 Å) im Blutgefäßsystem nach 90minütiger Einwirkungszeit auf die Nasenschleimhaut nicht nachweisbar ist.

Eigene lichtmikroskopische Untersuchungen an der Nasenschleimhaut geben darüber hinaus keinen Anhaltspunkt für eine über diesen Zeitraum stattgefundene Resorption von Goldpartikelchen in die Nasenmukosa.

Die Ergebnisse der Langzeitversuche zeigen jedoch, daß winzige Substanzmengen die Epithelschicht der Schleimhaut überwunden haben, über die Lymphwege aus der Lamina propria abtransportiert werden und sich im Lymphknoten nachweisen lassen.

Dieser Befund beantwortet jedoch nicht die Frage, ob die Goldpartikel selektiv in das Lymphgefäßsystem resorbiert werden oder ob nicht auch geringe Mengen von den Blutkapillaren aufgenommen worden sind. Einmal in die Blutbahn resorbiert, würden sich auf Grund der hohen Verdünnung im gesamten Blutvolumen in den gemessenen Serumproben keine Impulsraten registrieren lassen.

Die im Lymphknoten der Auftragungsseite gefundenen Aktivitätsmengen von ^{198}Au (50 Å) zeigen eine direkte Abhängigkeit von der Teilchengröße und der aufgetragenen Aktivität. Wie aus der graphischen Darstellung der Abb. 4 zu ersehen ist, steigt der Aktivitätsgehalt im Lymphknoten bei linearer Erhöhung der aufgetragenen spezifischen Aktivität der Goldlösungen proportional an.

Gleiches Resorptionsverhalten zeigt sich auch bei den Versuchen mit ^{198}Au (200 - 300 Å) Abb. 5, jedoch sind die gemessenen Impulsraten auf Grund der höheren Teilchengröße um rund ein Drittel niedriger. Die synoptische Kurve (Abb. 6) veranschaulicht die unterschiedlichen Resorptionsraten für kolloidales Gold beider Größen:

Abb. 4: Graphische Darstellung des gemessenen Aktivitätsanstieges im homolateralen Halslymphknoten mit der Testsubstanz ^{198}Au (50 Å)

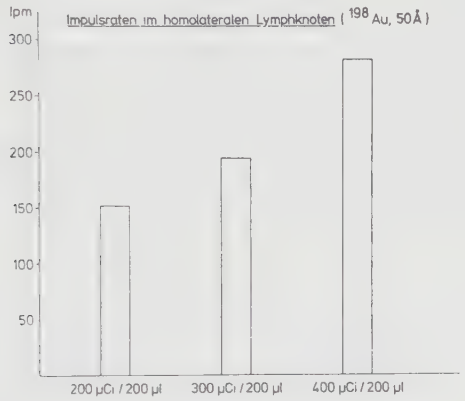


Abb. 5: Graphische Darstellung des gemessenen Aktivitätsanstieges im homolateralen Halslymphknoten mit der Testsubstanz ^{198}Au (200 - 300 Å)

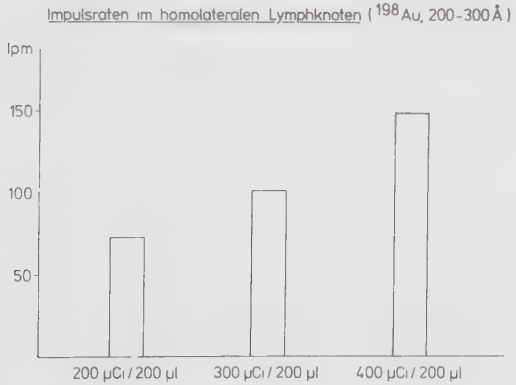
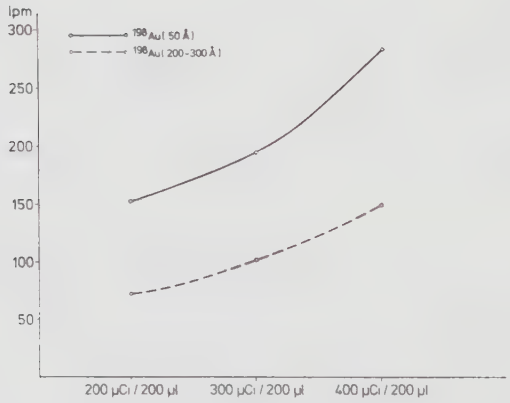


Abb. 6: Synoptische Darstellung der Aktivitätsanstiege im homolateralen Halslymphknoten mit den Testsubstanzen ^{198}Au (50 Å, 200 - 300 Å)



Allen Auswertungen der Befunde der Resorptionsversuche mit ^{131}J-markiertem Human-Serum-Albumin (RIHSA) müssen die Untersuchungsergebnisse von W.H. NAUMANN (1969) und W.H. NAUMANN et al. (1969) vorangestellt werden, die nachweisen können, daß die im Serum gemessenen Aktivitäten von RIHSA nur zu 20 % durch unverändert über die Schleimhaut in die Blutbahn aufgenommene Moleküle zustandekommt. Nach Fraktionierung der in entsprechenden Versuchen gewonnenen Serumproben über eine Sephadex-Gel-Säule als sogenanntes Molekularsieb kann festgestellt werden, daß 80 % der Serumaktivität durch freies Nuklid und/oder durch Molekülbruchstücke mit einem Molekulargewicht unter 3 000 repräsentiert werden.

In diesem Zusammenhang muß die Frage aufgeworfen werden, inwieweit diese Ergebnisse für die eigenen Aktivitätsmessungen im Lymphgefäßsystem von Bedeutung sind.

Untersuchungen über den Lymphentstehungsmechanismus weisen darauf hin, daß die Lymphe kein Produkt aktiv sezernierender Zellen des Bindegewebes oder der Lymphkapillarzellen ist, sondern ein Plasmafiltrat aus den Blutkapillaren darstellt (STARLING 1909). Dieser zunächst noch recht hypothetisch erhobene Befund wird in der Folgezeit durch die umfangreichen Ergebnisse LANDIS (1926, 1934, 1946) auf dem Gebiet der Kapillarphysiologie untermauert, der die Lymphe als ein konzentriertes Plasmafiltrat bezeichnet. Neuere Untersuchungen über den Übertritt von verschiedenen Substanzen aus dem intravasalen in den extravasalen Raum (WASSERMANN et al. 1952; GROTTE 1956; GROTTE et al. 1960) bestätigen in diesem Zusammenhang die enge funktionelle Verknüpfung von Blut- und Lymphgefäßsystem. Diese Veröffentlichungen weisen darauf hin, daß bei Resorptionsvorgängen in das Blut- und Lymphsystem keine grundsätzlich funktionellen Unterschiede bestehen, sondern daß allein geringe Abweichungen zwischen beiden Systemen existieren, die sich vor allem in Menge und Teilchengröße der resorbierten Substanz manifestieren.

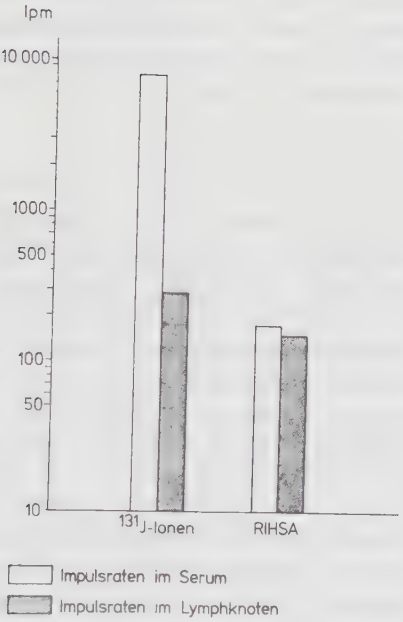
Aus diesem Grunde darf angenommen werden, daß die von W.H. NAUMANN und Mitarbeitern beschriebenen Verhältnisse bei der Resorption von RIHSA in die Blutbahn auch auf die eigenen Untersuchungen am Lymphgefäßsystem übertragen werden müssen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die für RIHSA erstellten Resorptionsraten um jeweils 80 % zu erniedrigen. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache zeigen die vorliegenden Untersuchungen, daß RIHSA in sehr kleiner Menge über die Nasenschleimhaut des Kaninchens in die Blutbahn aufgenommen wird. Bei annähernd gleich schweren Versuchstieren können für RIHSA nach 90 Minuten in 1 ml Serum im Mittel 180 Ipm gemessen werden; eine im Vergleich zu der Impulsrate von ^{131}J-Ionen (8 000 Ipm/ml Serum) rund fünfzigmal kleinere Aktivitätsmenge.

Dieses Ergebnis wird durch die umfangreichen Untersuchungen von H.H. NAUMANN (1959); W.H. NAUMANN et al. (1969); W.H. NAUMANN (1969) und MÜNZEL et al. (1971) bestätigt, die zeigen, daß die Aufnahme von körperfremden Substanzen über die Nasenschleimhaut des Kaninchens in das Blutgefäßsystem in hohem Maße von der Molekulargröße abhängt.

Die Impulsrate von ^{131}J-Ionen im Lymphknoten, bezogen auf ein durchschnittliches Gewicht von 0,1 g, beträgt 280 Ipm. Im vergleichbaren RIHSA-Versuch steht dieser Aktivitätsmenge eine Impulsrate von 160 Ipm gegenüber. Die Verminderung der RIHSA-Aktivität im Lymphsystem beträgt gegenüber Jod nicht einmal die Hälfte seiner Impulsrate. Verglichen mit dem steilen Abfall der Resorptionsrate von RIHSA im Serum auf rund 1/50 des Jod-Wertes ist das Absinken der Resorptionsrate derselben Substanz im Lymphsystem weit weniger bedeutend.

Die graphische Darstellung (Abb. 7) verdeutlicht in der Gegenüberstellung der Impulsraten von ^{131}J-Ionen und RIHSA die Unterschiedlichkeit dieses Verhaltens bei der Resorption in das Blut- und Lymphsystem.

Abb. 7: Aktivitätsgehalt an ^{131}J-Ionen und RIHSA im Serum und im homolateralen Lymphknoten



Aus ihr geht hervor, daß die starke Abhängigkeit der Resorptionsraten der Substanzen in das Blutgefäßsystem von der Teilchengröße im Hinblick auf die Aufnahme in die Lymphwege an Bedeutung verliert.

Im Zusammenhang mit der physiologischen Aufgabe des Lymphsystems, die speziell in der Eiweißrückresorption aus dem extravasalen Raum besteht (COURTICE et al. 1964; GROTTE 1956; KRAUS 1959; ODEN 1961; HERMAN et al. 1964; SHDANOW 1965 und EICKHOFF et al. 1968), darf angenommen werden, daß nach Aufnahme großmolekularer Teilchen in die Nasenschleimhaut eine vergleichsweise höhere Tendenz besteht, diese Substanzen über die Lymphwege aus der Submukosa abzutransportieren, als bei entsprechenden Versuchen mit ^{131}J-Ionen festgestellt worden ist.

10. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Verlauf der cervikalen Lymphbahnen beim Kaninchen beschrieben und der lymphatische Abflußweg von der Nasenschleimhaut dargestellt.

Um auf die Nasenschleimhaut aufgetragene Substanzen längere Zeit einwirken zu lassen, wird ein einfacher operativer Eingriff entwickelt, der es erlaubt, die Nasenhöhle zu einer dicht verschlossenen Resorptionskammer umzugestalten.

Bereits die Ergebnisse der qualitativ durchgeführten Versuchsreihe weisen darauf hin, daß die Resorptionsfähigkeit der Nasenschleimhaut für körperfremde Substanzen in das Lymphsystem von der Teilchengröße der Stoffe abhängt.

Die nachfolgend angestellten quantitativen Versuche mit radioaktiven Substanzen verschieden hohen Molekulargewichtes bestätigen diese Annahme.

Es zeigt sich, daß die Resorptionsraten von ^{131}J-Ionen ins Blut- und Lymphsystem die der übrigen Stoffe bei weitem übertreffen. Aus dem Vergleich der in die Blutbahn aufgenommenen mit der im Lymphgefäßsystem nachweisbaren Substanzmenge darf geschlossen werden, daß die Lymphwege

für den Abtransport kleinmolekularer Stoffe aus der Nasenschleimhaut von untergeordneter Bedeutung sind.

Bei den Resorptionsversuchen mit ^{198}Au verschiedener Teilchengröße (50 und 200 - 300 Å) können frühestens nach 24 Stunden winzige Substanzmengen im Lymphknoten nachgewiesen werden. Dabei ist der gemessene Aktivitätsgehalt direkt abhängig von der Höhe der aufgetragenen spezifischen Aktivität und der Teilchengröße der verwendeten Goldlösung.

Aus den Meßergebnissen bei den in ähnlicher Weise durchgeführten Versuchen mit ^{131}J-markiertem Human-Serum-Albumin (RIHSA) geht hervor, daß die Resorptionsrate in das Lymphgefäßsystem im Vergleich zu der im Serum bestimmten Menge der Substanz geringer ist. Allerdings ist der Abfall des Aktivitätsgehaltes im Serum zu den Werten im Lymphsystem nicht so steil, wie man nach den Ergebnissen der ^{131}J-Ionen-Versuche hätte erwarten können.

Dieser Befund unterstreicht die physiologische Bedeutung der Lymphkapillaren in der Lamina propria der Nasenschleimhaut. Sie neigen, verglichen mit den Blutgefäßen, in höherem Maße zur Aufnahme und zum Abtransport großer, in die Schleimhaut aufgenommener Partikel.

Literaturverzeichnis

BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1959

BORIC, O.: Die Schleimhautresorptionsfähigkeit der Kieferhöhle, Luftröhre und Bronchien und ihre wechselseitige Beziehung zur Resorption der Nasenschleimhaut. Z. Laryng. Rhinol. 44, 389 (1965)

BREUNINGER, H.: Reflex und Resorption bei artefizieller Entzündung an der Nasenschleimhaut der Ratte. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.Heilk. 174, 457 (1958)

BREUNINGER, H. und U. FEINE: Über die Aufnahme markierter Glukose von Schleimhäuten in Nase, Mund und Mittelohr. Arch. klin. exp. Ohr.-Nas.-Kehlk.-Heilk. 191, 662 (1968)

CHEVANCE, L.G.: Contribution a L'étude expérimentale de l'allergie nasale. Ann. oto-laryng. (Paris) 74, 286 (1957)

COLLETTE, J.M.: Envahissements ganglionaires inguinopelviens par lymphographie. Acta radiol. (Stockh.) 49, 154 (1958)

COHRS, P., R. JAFFÉ und H. MEESEN: Pathologie der Laboratoriumstiere. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Bd. 1 (1958)

COURTICE, F.C. und W.J. SIMMONDS: The removal of protein from the subarachnoid space. Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci. 29, 255 (1951)

DRINKER, C.K.: The functional significance of the lymphatic system. Bull. New York Acad. Med. 14, 231 (1938)

DRINKER, C.K. und J.M. YOFFEY: Lymphatics, lymph and lymphoid tissue. Harvard University Press. Cambridge, Mass. (1941)

EICKHOFF, W. und C. HERBERHOLD: Die Lymphbahnen der menschlichen Schilddrüse. Morphologie, Angiographie, Biochemie, Funktion. In: Exp. Med. Path. und Klinik. Hersg. von Hegglin, F. Leuthardt, R. Schoen, H. Schwiegk, A. Studer, H.M. Zollinger. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, Bd. 64 (1968)

ENGESET, A.: Intralymphatic injections in the rat. Cancer Res. 19, 277 (1959)

FIELD, E.H. und J.B. BRIERLEY: The lymphatic drainage of the spinal nerve in the rabbit. J. Anat. 82, 198 (1948)

FISCH, U. und M.S. DEL BUONO: Zur Technik der cervikalen Lymphographie. Schweiz. med. Wschr. 93,994 (1963a)

FISCH, U. und M.S. DEL BUONO: Die Lymphographie des Halses. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.-Heilk. 182, 311 (1963b)

GABLER, W.L. und L.S. FOSDICK: Flow rate and composition of thoracic duct lymph with and without cisterna chyle ligation. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 115, 915 (1964)

GROTTE, G.: Passage of dextran molecules across the blood-lymph barrier. Acta chir. scand. Suppl. 211 (1956)

GROTTE, G., L. JUHLIN und N. SANDBERG: Passage of solid spherical particles across the blood-lymph-barrier. Acta physiol. scand. 50, 287 (1960)

HEINLEIN, H.: Die parenterale Verdauung. In: Hdb. Allg. Path. V/I, 120 (1961)

HELMAN, T.H.: Lymphgefäße, Lymphknötchen und Lymphknoten. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. VI/4, 174 (1943)

HERMAN, P.G., D.L. BENNINGHOFF und S. SCHWARTZ: A physiologic approach to lymph flow in lymphography. Amer. J. Roentgenol. 91, 1207 (1964)

HERMS, W.: Zellstoffwechsel. In: Pathologische Physiologie. Hersg. von F. Grosse-Brockhoff. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969)

HIRSCH, G.C.: Die Lebensäußerungen der Tiere. In: Hdb. d. Biologie Konstanz, Akademische Verlagsgesellschaft Athenaion, 1955

HYDE, R.W., J. THONDORF, H.J. CHINN und R. FIELD: Absorption from the nasal mucous membrane. Ann. Otol. Rhinol. (St. Louis) 62, 957 (1953)

JACOBSSON, S. und S. JOHANNSSON: Method of lymphography. Kunigl. Fysiograska Sällskapets i Lund Förhandlingar 29, 57 (1957)

JOSSIFOW, G.M.: Das Lymphsystem des Menschen mit Beschreibung der Adenoide und der Lymphbewegungsorgane. Gustav-Fischer-Verlag, Jena 1930

KINMONTH, J.B.: Lymphangiography in man. Method of outlining lymphatic trunks. Clin. Sci. 11, 13 (1952)

KINMONTH, J.B., R.A. HARPER und G.W. TAYLOR: Lymphangiography by radiological methods. J. Fac. Radiol. (Lond.) 6, 217 (1955)

KLEY, W., G. BONSE und G. DHOM: Das Verhalten des lymphatischen Gewebes bei der Bestrahlung mit dem Isotop Co 60. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.-Heilk. 178, 342 (1961)

KRAUS, H.: Das Lymphsystem in funktionell-anatomischer Sicht. Anat. Anz. 107, 135 (1959)

KROMPECHER, I., B. FORNET, J. FÖLDES, Cs. HADHÁZY, A. OROSZ, Cs. KÓSA, G. TÓH, J. HANKISS, G. FILIPP, B. KÖVÉR und J. KECKÉS: Zusammenhang des Säftekreislaufes der Nasenschleimhaut mit dem der Schädelhöhle bzw. dem Liquor. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 6, 56 (1954)

KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN: Pharmakologie. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1966

LANDIS E.M.: Micro-injection studies of capillary permeability. The relation between capillary pressure and the rate of which fluid passes through the walls of single capillaries. Am. J. Physiol. 82, 217 (1927)

LANDIS, E.M.: Capillary pressure and capillary permeability. Physiol. Rev. 14, 404 (1934)

LANDIS, E.M.: Capillary permeability and the factors affecting the composition of capillary filtrate. Ann. New York Acad. Sc. 46, 713 (1946)

LEENHARDT, P. und R. COLLIN: De l'exploration du système lymphatique; recherches expérimentales et applications radiologiques. J. Radiol. Electrol. 37, 579 (1956)

MALEK, P. und J. KOLC: Die indirekte Lymphographie mit zeitweiligem Verschluß der Blutkapillaren. Acta radiol. (Stockh.) 49, 361 (1958)

MÜNZEL, M. und W.H. NAUMANN: Some new aspects of the resorption ability of the nasal mucosa. Int. Rhinol. IX, Nr. 1, 111 (1971)

NAUMANN, H.H.: Intravitalmikroskopische Beobachtungen an der Nasenschleimhaut. Die Aufnahme körperfremder Stoffe in die Nasenschleimhaut (Resorption). Fortschr. Hals.-Nas.-Ohrenheilk. 5, 107 (1959)

NAUMANN, H.H.: Intravitalbeobachtungen an der Nasenschleimhaut. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.-Heilk. 173, 127 (1958)

NAUMANN, H.H.: Mikrozirkulation der Nasenschleimhaut. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1961

NAUMANN, H.H., W.H. NAUMANN, M. MÜNZEL und K. OEFF: Zur Problematik der Resorptionsmessung an der Nasenschleimhaut. Acta oto-laryng. (Stockh.) 67, 122 (1967)

NAUMANN, W.H. und M. MÜNZEL: Resorptionsmessungen an der Nasenschleimhaut des Kaninchens. Arch. klin. exp. Ohr.-Nas.-Kehlk.-Heilk. 191, 665 (1968)

NAUMANN, W.H.: Messungen der Resorptionsfähigkeit der Nasenschleimhaut des Kaninchens mit Nukliden und radioaktiv-markierten Substanzen verschieden hohen Molekulargewichtes. Habilitationsschrift der med. Fakultät, Berlin 1969

ODÉN, B.: Experimental micro-lymphangiography. Acta chir. scand. Suppl. 271 (1961)

PFAHLER, G.E.: A demonstration of the lymphatic drainage from the maxillary sinuses. Amer. J. Roentgenol. 27, 352 (1932)

REINHARDT, W.O.: Rate of flow and cell count of rat thoracic duct lymph. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 58, 123 (1945)

RUSZNYAK, I., M. FÖLDI und G. SZABO: Lymphologie. Physiologie und Pathologie der Lymphgefäße und des Lymphkreislaufes. Gustav-Fischer-Verlag, Jena 1969

SCHWAB, W.: Der lymphatische Transport von Radiokolloiden in die bestrahlte und unbestrahlte Halsregion. (Szintigraphie des zervikalen Lymphsystems) Z. Laryng. Rhinol. 43, 230 (1964a)

SCHWAB, W., K.E. und K. ZUM WINKEL: Szintigraphie des zervikalen Lymphsystems. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.-Heilk. 183, 382 (1964 b)

SHDANOW, D.A.: Die funktionelle Anatomie der Lymphkapillaren. In: Bargmann, W.: Aus den Werkstätten der Anatomen. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1965

SIEGL, H. und H. WASCHER: Die Szintigraphie der zervikalen Lymphbahnen. Mschr. Ohrenheilk. 101, 409 (1967)

SIGEL, M.E. und U.P. FISCH: Lymphographic study on the effect of surgery on cervical lymph flow. Pract. oto-rhino-laryng. (Basel) 27, 1 (1965)

SIMMONDS, W.J.: The absorption of labelles erythrocytes from the subarachnoid space in rabbits. Austr. J. Exp. Biol. Sci. 31, 77 (1953)

STARLING, E.H.: The fluids of the body. The Herter Lectures. W.T. Keener & Co., Chicago 1909

SMITH, J.R.: Lymphatic cannulation of the head and the neck. Plast. reconstr. Surg. 32, 607 (1963)

TJERNBERG, B.F.: Lymphography. Animal study on the diagnosis of V x 2 carcinoma and inflammation. Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 214 (1962)

TOGANOW, Y.: Studies on vascular permeability and mucosal absorption in the field of otorhinology.
I. Systemic vascular permeability J. oto-rhino-laryng. Soc. Jap. 63, 1882 (1960)
II. Mucosal Absorption Ability. J. oto-rhino-laryng. Soc. Jap. 63, 1897 (1960)

WASSERMANN, K. und H.S. MAYERSON: Plasma, lymph and urine studies after dextran infusions. Amer. J. Physiol. 171, 218 (1952)

WEED, L.H.: Studies on the cerebrospinal fluid. III. The pathways of escape from subarachnoid space with particular reference to the subarachnoid villi. J. med. Res. 31, 21 (1934)

WERNZE, H., J. FUJII und B. SEMBACH: Der Lymphfluß im Ductus thoracicus unter Angiotensin und Noradrenalin. Z. ges. exp. Med. 139, 70 (1965)

YOFFEY, J.M. und C.K. DRINKER: The cell content of peripheral lymph and its bearing on the problem of circulation of the lymphocyte. Anat. Rec. 74, 417 (1939 a)

YOFFEY, J.M. und C.K. DRINKER: Poliomyelitis and the lymphatic apparatus. J. exp. Med. 70, 83 (1939 b)

YOFFEY, J.M. E.R. SULLIVAN und C.K. DRINKER: The lymphatic pathway from the nose and pharynx. The absorption of certain proteins. J. exp. Med. 68, 941 (1938)

YOFFEY, J.M.: Nasal mucous membrane in relation to lymph stream and cerebrospinal fluid. Proc. Roy. Sc. Med. 41, 798 (1948)

YOFFEY, J.M.: Nose in relation to cerebrospinal fluid and lymph stream. Arch. Di. Child. 24, 117 (1949)

Herrn Priv.Doz. Dr. W.H. Naumann danke ich für die Überlassung des Themas, für die Übernahme des Referates und seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. H.H. Naumann für die Erstellung des Korreferates und die Möglichkeit, an seiner Klinik die Untersuchung vornehmen zu können.

Herrn Dr. med. M. Münzel danke ich für seine vielfältigen Anregungen, insbesondere bei der Durchführung der Tierexperimente.

Lebenslauf

Ich wurde am 11. Februar 1942 als Sohn des Kaufmanns Paul Baumeister und seiner Ehefrau Ilse, geborene Heyng, in Duisburg geboren.

Mein Vater verstarb im November 1943 in einem Lazarett in der Nähe von Metz.

Nach fünfjährigem Volksschulbesuch wechselte ich 1953 zum Helmholtz-Gymnasium in Dortmund über. Dort bestand ich im Februar 1962 das Abitur und begann im Sommersemester 1962 mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Würzburg. Nach dem Wintersemester 1964/65 legte ich die zahnärztliche Vorprüfung ab und beschloß mein Studium im Februar 1968 mit dem Staatsexamen in Würzburg.

In der Folgezeit war ich als Assistent und später als Praxisvertreter bei verschiedenen Kollegen in Würzburg und in München tätig.

München, Februar 1972